Aus dem Pharmakologischen Institut
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster / Westf.

Über das Zusammenwirken von Urethan, Voluntal, Chloreton und Neodorm mit einigen Antipyretika bei Narkoseversuchen.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster / Westf.

Vorgelegt von
Anneliese Butz
aus Essen / Ruhr

1936

Gedruckt in der Buchdruckerei Franz Grube, Werne a. d. Lippe

Dekan: Professor Dr. Jötten

Referent: Dozent Dr. med. et phil. W. Haarmann

Korreferent: Professor Dr. Lendle

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

Es ist ein Verdienst Bürgi's [1]), den Gedanken der Arzneikombination wieder aufgenommen zu haben. Auf Grund zahlreicher Untersuchungen stellte er eine Regel auf, die aussagt, daß bei gleichzeitiger Anwendung zwei gleichartig wirkende Mittel sich in ihrer Wirkung summieren, zwei ungleichartige sich dagegen potenzieren können. Die erste Ausnahme dieser Regel zeigte sich in der Kombination von antipyretischen Mitteln mit Narcoticis. Weitere Untersuchungen der Bürgi'schen Schule, die Arbeiten von Lomonosoff [2]) und Herzenberg [3]), zeigen im Sinne der Bürgi'schen Ansicht eine Verstärkung der narkotischen Wirkung bei der Kombination — sie sprechen von dem narkotischen Charakter der Antipyretika, besonders auf die Zentren der Schmerzempfindung im Großhirn. Spätere Untersuchungen zeigen teils Uebereinstimmung, z. T. aber deutliche Abweichungen von der Bürgi'schen Regel. Starkenstein [4]) gibt mit Sicherheit einen Antagonismus zwischen Barbitursäuren und Pyramidon an. Nach seinen Versuchen tritt eine gegenseitige Entgiftung und Herabsetzung der Schlafwirkung der Barbitursäuren ein, dagegen aber eine deutliche Verstärkung der analgetischen Wirkung des Pyramidons. Diese Verstärkung der schmerzstillenden Wirkung konnten Pohle und Spiekermann [5]) nach ihren Versuchsergebnissen im Tierversuch nicht bestätigen. Die analgetische Wirkung entsprach bestenfalls dem Pyramidonanteil, jedenfalls keiner Potenzierung. Weitere Tierversuche vermochten die Auseinandersetzungen nicht endgültig zu entscheiden. Erst mit dem Verfahren von Heinroth [6]) wurde es möglich gemacht, die schmerzstillende

---

[1]) Bürgi: D. M. W. 1910, Nr. 1, S. 20 u. Nr. 2, S. 62; Z. f. exp. Path. u. Therap. 1911, Bd. 8, S. 523, 1916, Bd. 18, S. 23; Med. Klin. 1912, Nr. 50, S. 2037 u. Nr. 51, S. 2073, 1914, Nr. 14, S. 573 u. Nr. 15, S. 624.

[2]) Lomonosoff: Z. f. exp. Path. u. Therap. 1911, Bd. 8, S. 566.

[3]) Herzenberg: ebenda 1911, Bd. 8, S. 576.

[4]) Starkenstein: Therap. Halbmonatshefte 1921, Bd. 35, S. 629.

[5]) Pohle u. Spiekermann: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1931, Bd. 162, S. 685.

[6]) Heinroth: ebenda 1926, Bd. 116, S. 245.

Wirkung auch am Menschen zahlenmäßig zu erfassen. Es wird dabei die Schmerzempfindlichkeit der Zahnpulpa geprüft. Mit dieser Methode fand Vollrath[7]) eindeutig, daß die analgetische Wirkung der untersuchten Kombination höchstens dem Pyramidonanteil entspricht. Ueber die zahlreichen Untersuchungen im hiesigen Institut berichtete Freund[8]) zusammenfassend. Gemische verschiedener Barbitursäuren mit Antipyreticis zeigten eindeutig eine geringere schmerzstillende Wirkung, als bei Summation der Einzelwirkungen zu erwarten war. Besonders auffallend war der Antagonismus bei der Kombination von Luminal, welches an sich auch schmerzstillend ist, mit Antipyreticis. Der Antagonismus zwischen Barbitursäuren und Antipyreticis in Bezug auf die schmerzstillende Wirkung ist nach den vorliegenden Untersuchungen bewiesen. Aber die Barbitursäuren nehmen eine Sonderstellung ein. Denn andere Schlafmittel, die man nach der Pick'schen Einteilung zu den „Rindenmitteln" rechnet, führen in Verbindung mit Antipyreticis zu einer Verstärkung der analgetischen und der schlafmachenden Wirkung. Dafür sprechen vielleicht die angeführten Arbeiten der Bürgi'schen Schule, die Versuche von Steinmetzer[9]), der die Schlafverstärkung bei den folgenden Kombinationen untersuchte:

Paraldehyd und Antipyretika,
Chloralhydrat und Antipyretika,
Veronal-Natrium und Antipyretika

und schließlich die Untersuchungen im hiesigen Institut. Strangmeier[10]) erreichte eine erhebliche Schlafverstärkung von Bromural — welche früher schon von Nyborg[11]) beschrieben wurde — von Adalin und Abasin in Verbindung mit Pyramidon, bzw. Antipyrin, allerdings bei Zufuhr sehr hoher Dosen der Antipyretika. Meyer[12]) untersuchte die gleichen Mittel in Kombination mit hohen Dosen von Phenacetin, Chinin und Aspirin. Alle Kombinationen mit Phenacetin und Chinin zeigten dabei deutliche Narkoseverstärkung. Die Versuche mit Aspirin ergaben dagegen teilweise eine Aufhebung der Narkose-Wirkung. Mingramm[13]) erzielte bei der Verbindung von Nirvanol und Phanodorm mit Pyramidon und Antipyrin keine

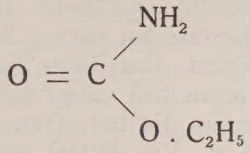
---

[7]) Vollrath: Inaugural-Diss., Halle 1934.
[8]) Freund: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1936, Bd. 180, S. 209.
[9]) Steinmetzer: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1928, Bd. 135, S. 198.
[10]) Strangmeier: Inaugural-Dissert., Münster 1935.
[11]) Nyborg: Svenska Läkartidningen 1926, Nr. 24.
[12]) Meyer: Inaugural-Diss., Münster 1937 (in Vorbereitung).
[13]) Mingramm: Inaugural-Diss., Münster 1936 (in Vorbereitung).

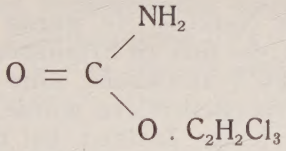
Narkoseverstärkung. Dagegen trat bei Luminal und Pyramidon bzw. Antipyrin in hohen Dosen eine wesentlich verstärkte Narkosewirkung ein.

Die Aufgabe der vorliegenden Arbeit ist es, die narkotische Wirkung folgender Mittel in Verbindung mit Antipyretika zu beobachten:

1. **Urethan + Pyramidon bzw. Antipyrin,** deren Verstärkung auf die analgetische Wirkung schon bekannt ist durch die Beobachtungen von Pohle und Vogel.[14]) Urethan ist Carbaminsäureäthylester

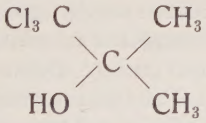


2. **Voluntal + Pyramidon bzw. Antipyrin.**
Voluntal ist Carbaminsäuretrichloräthylester



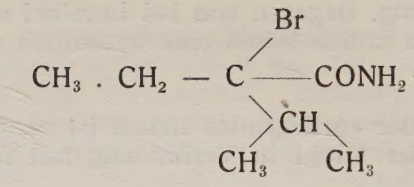
Es besteht in der Zusammensetzung zwischen Chloralhydrat und Urethan, von letzterem unterscheidet es sich durch Zutritt von drei Chloratomen und kann also als Trichlorurethan bezeichnet werden.

3. **Chloreton + Pyramidon bzw. Antipyrin.** Chloreton, das als sog. „Hirnstammittel" vielleicht ebenso wie die Barbitursäuren einen Antagonismus vermuten läßt, ist ein Trichlorisobutylalkohol



4. **Neodorm + Pyramidon bzw. Antipyrin.**
Neodorm ist Bromäthylisopropylacetamid

[14]) Pohle u. Vogel: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1931, Bd. 162, S. 706.



Versuchsanordnung.

Die Anordnung der Versuche ist im wesentlichen die gleiche, wie sie Strangmeier[15]) ausführte. Das Durchschnittsgewicht der verwendeten Kaninchen betrug 2 500 g. Zum besseren Vergleich wurden möglichst dieselben Tiere für die gleichen Gaben des Schlafmittels ohne und später mit dem Antipyretikum verwendet. Immer lagen für die betreffenden Tiere mindestens zwei Ruhetage dazwischen. Die Mittel wurden bis auf einige Versuche mit Urethan, welches allein und kombiniert auch intravenös injiziert wurde, mit der Schlundsonde in einer 20%igen Gummi arabicum-Lösung[16]) verabfolgt.

Zur Beurteilung der Narkosetiefe wurde eine Einteilung in Narkosestadien benutzt, die sich an Erfahrungen von Magnus, Schoen und Girndt[17]) anschließt. Eine systematische Prüfung der einzelnen Körperstellreflexe wurde dabei nicht vorgenommen. Es wurde derjenige Zustand, bei dem nur ataktische Bewegungen vom Versuchstier ausgeführt wurden, ohne daß schon ausgesprochene Lähmungen erkennbar waren, als Stadium I bezeichnet. Stadium II bezeichnete eine deutliche Lähmung der Hinterextremität, sodaß die Tiere mit dem Hinterkörper eine Seitenlage einnahmen und diese nur auf starke Reize aufzugeben versuchten. Im Stadium III war die Lähmung soweit fortgeschritten, daß die Tiere sich auf Reize nicht mehr aufrichten konnten und mit Ausnahme des Kopfes sich in völliger Seitenlage befanden. Im Stadium IV schließlich war eine völlige Aufhebung aller Körperstellregulationen vorhanden; die Tiere befanden sich bewegungslos in völliger Seitenlage, reagierten aber noch auf Schmerzreize. Diese Stadienbezeichnungen wurden in den folgenden Tabellen unter Angabe der Zeitdauer der betreffenden Narkosentiefe aufgenommen. Um eine etwaige Beeinflussung der Narkosentiefe durch die Antipyretika erken-

[15]) Strangmeier: l. c.
[16]) Nur soweit die Löslichkeit der Verbindungen zu begrenzt war.
[17]) Girndt: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1932, Bd. 164, S. 118.

nen zu können, mußten solche Gaben der Schlafmittel verabreicht werden, durch die nur ein Stadium I oder II erreicht wird, sodaß eine Abschwächung oder Verstärkung in den Prüfungsbereich fiel.

1. Ergebnisse bei der Kombination von Urethan mit Antipyretika.

Tabelle 1 bringt zunächst die Ergebnisse bei Kombination von Urethan mit Pyramidon oder Antipyrin bei intravenöser Zufuhr. Nach Vorversuchen war 0,4 g/kg Urethan als narkotische Grenzdosierung geeignet. Danach blieben alle 5 Kontrolltiere etwa 50 Minuten lang in Narkose-Stadium I—II. Die Zugabe von Pyramidon ließ in der kleinsten gewählten Dosierung gar keine narkotische Wirkung mehr auftreten. Die höheren Dosen verursachten eine Verlängerung der Narkose und vertieften diese auch in zwei Fällen. Ebenso verlängerte Antipyrin die Wirkungsdauer von Urethan.

In einer zweiten Versuchsreihe wurde Urethan zusammen mit Antipyrin und Pyramidon bei peroraler Zufuhr geprüft (Tabelle 2 und 3). Hierbei wurden besonders von Pyramidon auch absichtlich kleinere Gaben gewählt, die den therapeutischen Dosierungsbedingungen am Menschen näherkommen und keine erregende Nebenwirkung am Tier auszulösen pflegen. Die Versuche lassen einen deutlichen Wirkungsunterschied je nach den Gabengrößen feststellen (Tabelle 2).

In Kontrollversuchen bewirkten 0,8 g/kg Urethan eine mäßige Narkose (Stadium I—II), die etwa 50—95 Minuten anhielt. Zusatz kleiner Pyramidondosen ließ die gleiche Narkosetiefe auftreten, nur war die Narkosedauer zum Teil geringer, umso deutlicher je mehr Pyramidon verabreicht wurde. Von 0,15 g/kg Pyramidon ab war die narkotische Wirkung z. T. völlig aufgehoben. Erst mit höheren Dosen von 0,4 g/kg trat zwar keine Vertiefung der Narkose auf (Stadium I—II), aber eine Verlängerung dieses Zustandes der Ataxie und Schlappheit der Hinterextremitäten, der im übrigen bei diesen toxischen Dosierungen gleichzeitig durch starke spontane Erregungserscheinungen gekennzeichnet war. [18])

[18]) In einigen früheren Versuchen war eine solche Verlängerung der Narkose auch schon mit etwas kleineren Dosen von Pyramidon beobachtet worden.

Tabelle 1.

Urethan + Pyramidon bzw. Antipyrin (intravenös)
(Urethan pro kg Pyramidon und Antipyrin pro Tier)

	Zahl der Tiere	keine Narkose	Eintritt der Narkose	Narkose-Stadien			Narkosedauer in Minuten	
				I	II	III u. IV	insgesamt	III u. IV
Urethan 0,4	5	—	3' 3' 5' 5' 5'	—	5	—	55' 50' 50' 55' 55'	—
Urethan 0,4 Pyramidon 0,05	3	3	—	—	—	—	—	—
Urethan 0,4 Pyramidon 0,1	4	1	20' 60' 20'	—	3	—	155' 125' 165'	—
Urethan 0,4 Pyramidon 0,15	1	—	15'	—	—	—	330'	—
Urethan 0,4 Pyramidon 0,2	1	—	3'	—	—	1	400'	165'
Urethan 0,4 Pyramidon 0,3	2	1	5'	—	—	1	> 430'	390'
Urethan 0,4 Antipyrin 0,2	2	—	50' 40'	—	—	2	> 270' > 300'	270' 300'

In den Versuchen mit Antipyrin (Tabelle 3) ist schon mit Gaben von 0,1—0,2 g/kg eine Verlängerung der narkotischen Wirkungsdauer zu verzeichnen. Dabei ist auch eine geringe Vertiefung der narkotischen Wirkung angedeutet. Die Versuchstiere lagen bis zu 20 Std. in einem Zustand der Lähmung der Körperstellreflexe, der gleichzeitig durch spontane und reflektorische Uebererregbarkeit gekennzeichnet war.

Diese Beobachtungen deuten darauf hin, daß es sich hier nicht um eine einfache Vertiefung der narkotischen Wirkung, etwa auf der Basis einer Kombination von direkten Lähmungen der Stellreflexe handeln kann. Insbesondere wäre das ganz un-

wahrscheinlich, weil ja die Wirkung therapeutischer Gaben von Antipyrin ebenso wie von Urethan normalerweise nur wenige Stunden anzuhalten pflegt.

Tabelle 2.

Urethan + Pyramidon peroral
Urethan 0,8 / kg, Pyramidon pro kg

	Zahl der Tiere	keine Narkose	Eintritt der Narkose	Narkose-Stadien			Narkosedauer in Minuten	
				I	II	III u. IV	insgesamt	III u. IV
Urethan 0,8	4	—	20 ‘ 30 ‘ 35 ‘ 35 ‘	2	2	—	50 ‘ 80 ‘ 95 ‘ 95 ‘	—
Urethan 0,8 Pyramidon 0,01	3	—	20 ‘ 20 ‘ 35 ‘	2	1	—	20 ‘ 20 ‘ 25 ‘	—
Urethan 0,8 Pyramidon 0,025	3	—	15 ‘ 25 ‘ 27 ‘	1	2	—	60 ‘ 40 ‘ 25 ‘	—
Urethan 0,8 Pyramidon 0,05	5	2	20 ‘ 27 ‘ 37 ‘	1	2	—	20 ‘ 10 ‘ 8 ‘	—
Urethan 0,8 Pyramidon 0,1	3	1	25 ‘ 30 ‘	—	2	—	33 ‘ 50 ‘	—
Urethan 0,8 Pyramidon 0,15	4	3	20 ‘	1	—	—	80 ‘	—
Urethan 0,8 Pyramidon 0,3	4	4	—	—	—	—	—	—
Urethan 0,8 Pyramidon 0,4	2	—	20 ‘ 425 ‘	2 starke Erregung	—	—	mehr als 480	—

Tabelle 3.

Urethan + Antipyrin

Urethan 0,8 pro kg, Antipyrin pro kg

	Zahl der Tiere	keine Narkose	Eintritt der Narkose	Narkose-Stadien			Narkosedauer in Minuten	
				I	II	III u. IV	insgesamt	III u. IV
Urethan 0,8	4	—	20' 30' 35' 35'	2	2	—	50' 80' 95' 95'	—
Urethan 0,8 Antipyrin 0,1	3	—	30' 50' 55'	1	2	—	125' 130' 480'	—
Urethan 0,8 Antipyrin 0,15	3	—	15' 20' 34'	—	3	—	480' 480' 480'	—
Urethan 0,8 Antipyrin 0,2	3	—	15' 20' 30'	—	1	2	480' 480' 480'	480 480

2. **Voluntal + Antipyretika.** (Tabelle 4).

Die narkotische Grenzdosis wurde bei peroraler Darreichung mit 0,2 g pro kg ermittelt. Alle 7 Tiere kamen bei dieser Dosis in einen ganz leichten Schlaf, der bis zu 120 Min. anhielt. Bei Pyramidonzusatz von 0,1 g/kg konnte nur in einem Fall eine geringe Verlängerung und Vertiefung der narkotischen Wirkung beobachtet werden. Bei Zusatz von 0,2 g Pyramidon war bei zwei Tieren die Wirkung abgeschwächt, bei 2 dagegen vertieft und verlängert. Am deutlichsten war wieder die Verstärkung bei den höheren Dosen. Erregungen traten in keinem Fall ein.

3. **Chloreton + Antipyretika.**

Im Gegensatz zu den vorhergegangenen Versuchen wurde bei der Kombination des „Hirnstammittels" Chloreton mit Pyramidon bzw. Antipyrin ein Antagonismus zur narkotischen Wirkung vermutet. Darum sollte im Kontrollversuch eine tiefere

Tabelle 4.

Voluntal + Pyramidon bzw. Antipyrin

(Voluntal pro kg; Pyramidon bzw. Antipyrin pro kg)

	Zahl der Tiere	keine Narkose	Eintritt der Narkose	Narkose-Stadien			Narkosedauer in Minuten	
				I	II	III u. IV	insgesamt	III u. IV
Voluntal 0,2	7	—	10' 15' 20' 15' 20' 10' 15'	7	—	—	ca. 120'	—
Voluntal 0,2 Pyramidon 0,05	3	—	40' 30' 25'	3	—	—	100' 110' 120'	—
Voluntal 0,2 Pyramidon 0,1	3	—	30' 20' 20'	—	3	—	120' 125' 240'	—
Voluntal 0,2 Pyramidon 0,2	4	2	15' 10'	—	—	2	360' 270'	130' 90'
Voluntal 0,2 Pyramidon 0,3	4	—	35' 20' 30' 30'	—	1	3	335' 360' 360' 370'	320' 330' 95'
Voluntal 0,2 Antipyrin 0,2	4	—	30' 30' 50' 35'	—	4	—	140' 140' 120' 155'	—
Voluntal 0,2 Antipyrin 0,3	4	—	20' 15' 10' 10'	—	—	4	240' 250' 240' 255'	80' 120' 30' 120'

narkotische Wirkung erzielt worden, um die Abschwächung durch die beigefügten Antipyretika besonders deutlich nachweisen zu können. Mit der Dosis 0,2 g Chloreton pro kg per os (Tabelle 5) wurde eine tiefe, sehr lange Lähmung erreicht. Die Reflexe, besonders der Cornealreflex, waren sehr träge. Schon

Tabelle 5

Chloreton 0,2 + Pyramidon bzw. Antipyrin

(Chloreton pro kg; Pyramidon bzw. Antipyrin pro kg)

	Zahl der Tiere	keine Narkose	Eintritt der Narkose	Narkose-Stadien			Narkosedauer in Minuten	
				I	II	III u. IV	insgesamt	III u. IV
Chloreton 0,2	7	—	40' 20' 15' 20' 25' 30' 20'	—	1	6	285' > 330' > 240' 375' 390' > 400' > 420'	150' 210' 360' 360' 300' 345'
Chloreton 0,2 Pyramidon 0,05	3	—	20' 15' 10'	3	—	—	145' 85' 110'	—
Chloreton 0,2 Pyramidon 0,1	6	—	25' 20' 30' 30' 70' 60'	—	5	1	> 480' > 480' 400' 410' > 600' > 500'	400'
Chloreton 0,2 Antipyrin 0,1	4	—	30' 25' 20' 25'	—	4	—	über 540'	—
Chloreton 0,2 Antipyrin 0,2	4	—	20' 15' 55' 40'	—	1	3	> 540' > 600' 400' 300'	500' 540' 30'

in Verbindung mit Pyramidon 0,05 zeigte sich, daß die Narkose viel leichter und kürzer wurde. Nach Zusatz von Pyramidon 0,1 g/kg waren die Tiere sehr erregt und zeigten eigentümliche Lähmungserscheinungen des Hinterkörpers. Die Narkose entsprach durchschnittlich bei den 6 Versuchstieren dem Stadium II, war also gegenüber dem Normalversuch viel leichter, schien dagegen aber verlängert. Die Tiere waren dabei sehr unruhig und zeigten auch stundenlang nach dem Aufwachen noch eine

große Erregung. Die Ergebnisse mit Antipyrin waren gleichmäßiger und zeigten keine Erregungen. Nach dem Aufwachen waren die Tiere sofort munter. Aber die antagonistische Wirkung kam nicht klar zum Ausdruck. Im Gegenteil, bei Zusatz von Antipyrin 0,2 pro kg wurde bestimmt die Narkosetiefe des Normalversuches erreicht, und die Narkosedauer wurde sogar noch übertroffen.

Erst die zweite Versuchsreihe (Tabelle 6), die auf den Normalversuch mit Chloreton 0,1 g/kg aufbaut, zeigt deutlich, daß sowohl mit Pyramidon als auch mit Antipyrin in jeder Dosis die Betäubung aufgehoben wird. Die Tiere sind im allgemeinen munter und nicht erregt, zeigen nur auch entsprechend den vorstehenden Versuchen Lähmungserscheinungen des Hinterkörpers, die nach Stunden allmählich wieder verschwinden.

Tabelle 6.

Chloreton 0,1 pro kg + Pyramidon bzw. Antipyrin

(Chloreton pro kg; Pyramidon und Antipyrin pro kg)

	Zahl der Tiere	keine Narkose	Eintritt der Narkose	Narkose-Stadien			Narkosedauer in Minuten	
				I	II	III u. IV	insgesamt	III u. IV
Chloreton 0,1	6	4	25' 15'	2	—	—	30' 15'	—
Chloreton 0,1 Pyramidon 0,05	3	3	—	—	—	—	—	—
Chloreton 0,1 Pyramidon 0,1	4	4	—	—	—	—	—	—
Chloreton 0,1 Antipyrin 0,05	4	4	—	—	—	—	—	—
Chloreton 0,1 Antipyrin 0,1	4	4	—	—	—	—	—	—
Chloreton 0,1 Antipyrin 0,2	4	4	—	—	—	—	—	—
Chloreton 0,1 Antipyrin 0,3	4	4	—	—	—	—	—	—

4. **Neodorm + Antipyretika.** (Tabelle 7).

Mit der peroralen Dosis von 0,075 pro kg Neodorm wurde eine leichte Narkose erzielt. Bei Zusatz von Pyramidon 0,3/kg wurde diese vollkommen aufgehoben. Die Tiere zeigten keine Erregung, nur die Atmung war, wie bei allen vorhergehenden Versuchen, sehr beschleunigt. Die Kombination Neodorm + Antipyrin zeigte den Antagonismus in der schlafmachenden Wirkung ebenso deutlich. Mit Antipyrin 0,1 pro kg wurde bei zwei Tieren ein reiner Antagonismus erreicht. Die Zugabe von Antipyrin 0,3 g bewirkte eine ganz leichte Schläfrigkeit, die nur 10 Minuten anhielt.

Tabelle 7.

Neodorm + Pyramidon bzw. Antipyrin

(Neodorm pro kg; Pyramidon und Antipyrin pro kg)

	Zahl der Tiere	keine Narkose	Eintritt der Narkose	Narkose-Stadien			Narkosedauer in Minuten	
				I	II	III u. IV	insgesamt	III u. IV
Neodorm 0,15	4	—	25 ‘ 15 ‘ 15 ‘ 15 ‘	—	1	3	390 ‘ 405 ‘ 395 ‘ 380 ‘	210 ‘ 185 ‘ 175 ‘
Neodorm 0,075	4	—	30 ‘ 25 ‘ 20 ‘ 20 ‘	4	—	—	30 ‘ 70 ‘ 70 ‘ 25 ‘	—
Neodorm 0,075 Pyramidon 0,3	4	4	—	—	—	—	—	—
Neodorm 0,075 Antipyrin 0,1	3	2	50 ‘	1	—	—	90 ‘	—
Neodorm 0,075 Antipyrin 0,3	4	—	20 ‘ 25 ‘ 20 ‘ 30 ‘	4	—	—	10 ‘ 10 ‘ 15 ‘ 10 ‘	—

Zusammenfassung.

Kombinationsversuche von verschiedenen Narkotika mit Pyramidon und Antipyrin ergaben wechselnde Befunde hinsichtlich der narkotischen Wirksamkeit. Insbesondere zeigte sich auch eine deutliche Abhängigkeit von der Dosierung der Antipyretika. Diese Stoffe wurden, wie dies bisher von zahlreichen Autoren geübt worden war, in hohen Dosen, die in der Nähe der Krampfdosis liegen, geprüft; in einigen Versuchen wurden aber auch niedrigere Dosierungen verwertet, sodaß die Verhältnisse den therapeutischen Dosierungsbedingungen am Menschen näher kämen. Dabei ergab sich in den Versuchen mit Urethan deutlich, daß die niedrigen Dosen von Pyramidon ohne Einfluß waren, daß mittlere Dosen auf Grund ihrer erregenden Wirkung die Narkose antagonistisch beeinflußten und daß hohe Dosen scheinbar synergistisch wirkten. Es traten nach diesen Gaben der Antipyretika, die am normalen Tier schon toxische Wirkungen auslösen können (Erregungen, Krämpfe), nur vereinzelt Verstärkungen der narkotischen Wirkung ein, was vielleicht aus der Kombination von Narkose und Schädigung verständlich ist; meist zeigte sich aber eine Verlängerung der narkotischen Wirkung. Diese auffallende Diskrepans deutet nun unbedingt darauf hin, daß es sich hier nicht um eine Vertiefung der narkotischen Wirkung am spezifischen Angriffspunkt, nämlich an den Zentren der Körperstellreflexe im Mittelhirn handeln kann, sondern wahrscheinlich um eine Verzögerung der Eliminationsvorgänge, welche die Wirkungsdauer bestimmen. Für diese Deutung spricht eine Angabe von Brings[19]) und auch von Averbuck[20]). Diese Autoren konnten ebenfalls bei Kaninchen feststellen, daß die Diurese in Dosen von 0,2 g Pyramidon pro kg oder 0,4 g Antipyrin pro kg per os wesentlich beeinträchtigt wird. Es erscheint nicht unberechtigt anzunehmen, daß bei diesen toxischen Dosierungen auch andere wichtige Funktionen (Kreislauf und Stoffwechsel) geschädigt werden, die für die Eliminationsvorgänge von Bedeutung sind.

Bei den anderen Narkotika wiederholten sich die für das Urethan erhobenen Befunde in ähnlicher Weise. Ein Unterschied

[19]) Brings, L.: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 162, 515, 1931.
[20]) Averbuck, S. H.: ebenda 157, 330, 1930.

ergab sich lediglich für Chloreton und Neodorm darin, daß hier die antagonistische Wirksamkeit bevorzugt in Erscheinung trat und daher eine Narkoseverlängerung nicht erkennbar wurde. Vielleicht beruht das Ueberwiegen der erregenden Komponente der Antipyretika in toxischer Dosierung bei diesen Narkosen darauf, daß diese Schlafmittel selbst im Gegensatz zu Voluntal und Urethan eine stärkere Erregungskomponente enthalten (Steigerung der Reflexerregbarkeit).

Die vorliegenden Tierversuche ergaben jedenfalls keinen Anhaltspunkt dafür, daß durch Kombination von Antipyretika mit Schlafmitteln praktisch eine Vertiefung der narkotischen Wirkung erreicht werden kann. Manche derartige in der Literatur beschriebenen Feststellungen mögen auf der Nichtbeachtung der Tatsache beruhen, daß toxische Gaben von Antipyretika die Elimination von Narkotika verzögern können.

Lebenslauf.

Am 29. 9. 1910 wurde ich in Essen als Tochter des Kaufmanns Otto Butz und seiner Ehefrau Adele geb. Sechtig geboren. Nach 4jährigem Besuch der Vorschule und 9jährigem Besuch des Reform-Realgymnasiums der Maria-Wächtler-Schule in Essen erhielt ich am 3. 3. 1931 dort das Reifezeugnis. Anschließend studierte ich in Göttingen, Freiburg i. Br., und Münster i. W. Medizin. Nach fünf Semestern bestand ich am 26. 7. 1933 in Göttingen die ärztliche Vorprüfung und nach weiteren sechs klinischen Semestern am 12. 12. 1936 das Staatsexamen in Münster. Die mündliche Doktorprüfung war am 15. 1. 1937. Seit dem 15. 12. 1936 bin ich als Medizinalpraktikantin in der Prosektur des Knappschafts-Krankenhauses in Essen-Steele tätig.

Anneliese Butz.